

Aus der II. medizinischen Klinik der
Kgl. Charité.

Beitrag zur Frage des Pankreas- diabetes und Pankreascirrhose.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

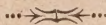
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

von

Anna Mendelsburg

aus Warschau.

Tag der Promotion: 25. März 1912.



Hermann Blanke's Buchdruckerei und Verlag
Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstrasse 9.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Dem Andenken meiner Mutter
gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Den Einfluss, den die Pankreasfunktion auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt, ist eine längst bekannte Tatsache. In welcher Weise dieser Einfluss zustande kommt, ist eine viel umstrittene Frage. Die erste Mitteilung, welche den Diabetes in Beziehung zum Pankreas stellt, stammt von Covley aus dem Jahre 1785. Bis zu der bekannten Entdeckung von Mering und Minkowski ist mehr als ein Jahrhundert verflossen und von mancher Seite wurde in dieser Zeit in der Pathogenese des Diabetes die Erkrankung des Pankreas gestellt (Lanceraux, Bouchardat, Frerich, Friedreich, Seegen u. a.) Von besonders grosser Bedeutung waren zu jener Zeit die Schilderungen von Lanceraux der von ihm als „diabète pancreatique“ oder „diabète maigre“ genannten Form. Mering und Minkowski (und de Dominicis, der unabhängig von diesen in derselben Zeit mit denselben Versuchen zu analogen Resultaten gelangte) verliehen der Frage einen festeren Boden. Sie zeigten, dass wenn man dem Hunde das Pankreas total extirpiert, so bekommt derselbe einen schweren Diabetes (der im allgemeinen dem menschlichen schweren Diabetes mellitus ähnelt), in ca. 48 Stunden das Maximum erreicht und in 3—4 Wochen zum Tode führt. Die Pankreasextirpation muss aber total sein. Wenn das Tier noch längere Zeit lebensfähig bleibt, so ist das ein Beweis dafür, dass ein Rest des Pankreas noch

zurückgeblieben ist. Bei totaler Pankreasextirpation resultiert eine schwere Glykosurie, die nach Kohlenhydratentziehung und auch im Hunger oder Fleischnahrung nicht zurückgeht. Die partielle Extirpation hat eine leichte nach Kohlenhydratentziehung verschwindende Glykosurie. Wie Sandmeyer mit seinen Untersuchungen diese Resultate ergänzte, kann die zweite Form in die erste übergehen, wenn der zurückgebliebene Rest nachfolgend atrophisch wird (Sandmeyer'sche Diabetes). Wenn $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$ der Drüse zurückgeblieben ist, kann die Glykosurie ausbleiben.

Die Stoffwechselstörung nach totaler Pankreasextirpation ist von einer bestimmten Intensität, die bei hungernden und kohlenhydratfrei-gefütterten Tieren durch das sogen. „Minkowski'sche Quotient“ — $D:N=2,8:1$ zum Ausdruck gelangt, und das Verhältnis des ausgeschiedenen Zuckers zum ausgeschiedenen Eiweiss darstellt. Beim pankreaslosen Hunde ist eine mächtige Steigerung des Gesamtstoffwechsels beobachtet worden. Falta, Grote und Stahelin zeigten einen starken Anstieg des respiratorischen Quotienten, der sich durch Erhöhung des Grundumsatzes erklärt. Der Eiweissumsatz ist bei hungernden Tieren nach diesen Autoren um das Dreifache gestiegen. Der Fettumsatz erfährt auch eine Steigerung (Falta). Diese Anschwellung der Stoffwechselprozesse ist neben der grossen Caloriendeficit durch Verlust der Kohlenhydrate und neben dem Ausfall der verdauenden Pankreasfunktion die Ursache der besonders bei solchen Tieren ins Auge fallenden Abmagerung.

Die Vorbedingung für die Entstehung der glykursorischen Störung bei Pankreasdiabetes ist die Hyperglykämie. Sie ist ein unbedingter Faktor aller experimentellen Glykosurien (mit Ausnahme der renalen),

denn sie ist auch bei solchen Tierarten, bei welchen es nach Pankreasentfernung zur Glykosurie nicht kommt, auch nachgewiesen worden (K a u s c h). Die Hyperglykämie kommt dadurch zustande, dass die Leber ihres Glykogens entladen wird. Die Muskeln verlieren nur einen minimalen Teil ihres Glykogens. Der normale Zuckerverbrauch scheint gestört zu sein, denn fast alle Kohlenhydrate verlassen den Organismus restlos als Glykose, mit Ausnahme der Lävulose, die eine grössere Resistenz gegenüber den anderen Kohlenhydraten zeigt (Minkowski). Die Hyperglykämie ist, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, nicht nur als Folge der Unfähigkeit des pankreaslosen Organismus Kohlenhydrate zu verbrennen. Dass der Organismus nach Pankreasentfernung seine Oxydationsfähigkeit nicht völlig eingebüsst hat, zeigt die schon oben erwähnte, von F a l t a, G r o t e und S t ä h e l i n bewiesene Steigerung des respiratorischen Quotienten. B r u g s c h hat gemeinsam mit P l e s c h auch ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten nach Strychnininjektion bei pankreaslosen Hunden beobachtet. L ü t j e hat, nach Extirpation des Pankreas beim Hunde, das Tier solange am Leben erhalten, bis der Urin zuckerfrei geworden ist; in diesem Stadium konnte er noch Zucker im Blute nachweisen. Diese Versuche zeigen, dass der pankreaslose Hund noch die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, besitzt.

Trotzdem die Frage seit der wichtigen Mering-Minkowski'schen Entdeckung so viele Forscher zur Untersuchung anregte, sind wir über das Wesen des Diabetes mellitus und des Pankreasdiabetes im speziellen noch nicht klar.

Man prüfte das Pankreas auf seine anatomischen und Funktionsveränderungen. Mering und Minkowski haben die Diabetesentstehung auf den Aus-

fall der besonderen Pankreasfunktion, der inneren Sekretion des Pankreas, die bei dem Vorgang des Stoffwechsels eine ausschlaggebende Rolle spielen soll, zurückgeführt. Pankreas soll ein Sekret liefern, der für den Zuckerverbrauch im Organismus von Bedeutung ist. Von mancher Seite wurde die Bedeutung des Pankreasausfalles für die Diabetesentstehung in Frage gestellt. Es soll nicht die Pankreasextirpation und der Ausfall seiner Sekretion interne, sondern die Verletzung der Nerven, die zum Pankreas und Leber führen (Cavazzani, Thiroloix, Pflüger) oder die Duodenalverletzung und durch diese verursachte Sympathicusreizung (Pflüger) von ätiologischer Bedeutung für die Entstehung der Glykosurie sein. Andere (de Dominicis) stellen die äussere (verdauende) Pankreas-Funktion in den Vordergrund, durch deren Ausfall eine Autointoxikation infolge schwerer Ernährungsstörungen, deren Teilerscheinung die Glykosurie ist, zustande kommt. Minkowski's Nachversuche haben die Annahme einer Duodenaldiabetes widerlegt. Seine und Hédons Transplantationsexperimente sprechen gegen die Bedeutung einer Gefäss- und Nervenverletzung und auch gegen diese des Ausfalles der äusseren Sekretion für die Entstehung des Diabetes.

Es sind viele Hypothesen aufgestellt worden, um die Art und Wirkungsweise des inneren Pankreassekretes zu erklären. Die negativ entgiftende Funktion des inneren Sekretes des Pankreas, nach deren Ausfall es zu schweren Autointoxikation kommt, fand wenig Anhänger. Vielmehr hat sich die Annahme eines Wegfalles der eigentlichen (Hanseman's) positiven Funktion und im engeren Sinne eines (Baylis-Starlings'schen) Hormons, welcher für den Kohlenhydratstoffwechsel von entscheidender Bedeutung sein

soll, eine allgemeine Anerkennung erworben. Die innersekretorische Funktion des Pankreas im Sinne eines Hormons erfährt eine Stütze in dem Transplantationsversuche von Minkowski, indem dieser die Pankreasdrüse unter die Bauchhaut verpflanzte und solange sie da bestehen blieb, ergab die Glykosurie ein negatives Resultat. Auch der parabiotische Versuch von Froschbach spricht für die Wirkung des Hormons. Froschbach entfernte bei einem der parabiotischen Hunde die Pankreasdrüse und bekam nur eine vorübergehende und geringe Glykosurie.

Die eine der Möglichkeiten der Entstehung der diabetischen Glykosurie — die verminderte Glykolyse — wurde von einer Reihe von Forschern vertreten. Lépine nimmt das Bestehen eines glykolytischen Fermentes an, der normalerweise von Pankreas geliefert wird, in das Blut an die weissen Blutkörperchen gelangt und da den Blutzucker zerstört. Nach Baldi soll nicht das Blut, sondern das Pankreas selbst der Ort der Zuckerzerstörung sein. Cohnheim und R. Hirsch nehmen die Existenz eines pankreatogenes Activators an, und wenn nach Cohnheim dieser nur in Gemeinschaft mit dem zuckerzerstörenden und in den Muskeln enthaltenden Ferment wirksam sei, soll nach der Annahme von R. Hirsch der Activator die glykolytische Wirkung der Leber unterstützen. Gegen diese Theorien wurde erhoben, dass das fermentative Vermögen Zucker zu zerstören allen Geweben eigen ist, dass in allen Geweben oxydative Fermente vorkommen, die die Glykolyse durch das Gewebe bewirken. (Spitzer). Die Hypothese der verminderten Glykolyse bei Pankreasdiabetes ist in der neuesten Zeit in den Hintergrund getreten.

Die zweite Möglichkeit der Entstehung des Pankreasdiabetes — die Hypothese der gesteigerten Zuckerbildung — taucht vielmehr jetzt wieder auf. Ihr zugrunde liegt die Theorie von Chauveau und Kaufmann. Diese Autoren nehmen an, dass vom Pankreas aus durch ein inneres Sekret, das auf dem Blutwege der Leber zuströmt, eine Regulation des zuckerbildenden Apparates in der Leber stattfindet. Das innere Pankreassekret soll hemmend auf die zuckerproduzierende Kraft in der Leber wirken und allein unter dem Einfluss des Zentralnervensystems sein. Die Theorie erfährt eine Stütze in den Experimenten von Marcuse und Monturi, welche den Diabetes vermisst haben, wenn gleichzeitig die Leber extirpiert würde. Diese Theorie entspricht am meisten den modernen Anschauungen; ihr Wesen ist die Dämpfung der Zuckerproduktion in der Leber. Eine ähnliche Theorie vertraten Thioloix und Pflüger, die die zuckerproduzierende Leberkraft und antidiabetische des Pankreas unter dem Einfluss des Nervensystems stellen, wobei Pflüger im Gegensatz zu Thioloix annimmt, dass die Hemmung von Pankreas nicht durch das innere Pankreassekret, sondern durch die Nerven, welche vom Duodenum ausgehen, bewirkt wird. Nach Falta führt die verminderte Verbrennung oder gesteigerte Mobilisierung, oder beide Momente zusammen zur Insuffizienz der Verbrennung. Brugsch betrachtet die gesteigerte Mobilisierung als das Primäre, deren Folge die verminderte Verbrennungsfähigkeit der Zellen ist.

In Bezug auf die anatomische Lokalisation des Prozesses sind die Meinungen geteilt. Lagùese hat die Meinung ausgesprochen, (1901) dass die Langerhans'schen Inseln die innere Pankreassekretion besorgen und zum Kohlenhydratstoffwechsel in Be-

ziehung stehen. Er hat Uebergangsformen zwischen Acini und Inseln beobachtet und deshalb die Inseln nicht als selbständige Gebilde aufgefasst, sondern eine fortwährende Umwandlung der beiden Gebilde — Acini und Inseln ineinander — den sogenannten „Balancementprozess“ angenommen. Andere Forscher fassen die Inseln als epitheliale Gebilde, ein Analogon einer Drüse ohne Ausführungsgang, an (Opie, Diamare). Eine Reihe von Forschern (Stangl, Opie, Wright, Pearce, Sobolef, Herzog) schreiben den Inseln die innere Sekretion zu und stellen diese in Zusammenhang mit Diabetes. Im Gegensatz zu diesen vertreten Hansemann (mit der von ihm genannten Granularathrophie der Drüse), Herxheimer, Karakaschew, Reitmann die Meinung, dass das Drüsenparenchym die Hauptrolle bei Diabetesentstehung spiele; manche Autoren dagegen beide Gewebsformationen. Es sind auch mehrere Diabetesfälle beschrieben worden, wo die Veränderungen als rein funktionell, chemisch aufgefasst worden sind, ohne dass sich dabei anatomische Veränderungen aufweisen liessen.

In der allerneuesten Zeit zur Erörterung der Frage des Pankreasdiabetes hat Weichselbaum 183 Diabetesfälle untersucht. Ich werde auf diese Arbeit etwas näher eingehen. Im Gegensatz zu vielen Forschern, die Fälle von Diabetes beobachteten, ohne am Pankreas Veränderungen nachweisen zu können, behauptet Weichselbaum auf Grund seiner Untersuchungen mit voller Sicherheit, dass ein inniger Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes bestehe, da er keinen Diabetesfall je gesehen hat, der nicht mit Pankreasveränderungen verbunden wäre. Der konstanteste Befund, auf welchen Weichselbaum das Hauptgewicht legt, sind die bei der mikroskopi-

schen Untersuchung in allen 183 Fällen konstatierten Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln, die zur Herabsetzung der Funktion und schliesslich zum vollständigen Untergang der Inseln führen sollen. Die Gegner der „Inseltheorie“ weist Weichselbaum ab, indem er die Selbständigkeit der Insel verteidigt, und die von manchen Autoren (Karakaschew, Herxheimer, Marschand) unterstützte Balancementthorie bestreitet. Er gelangte in seinen Untersuchungen zu den Resultaten, dass weder foetal, noch postfoetal die Neubildung der Inseln aus der Tubuli, noch der umgekehrte Vorgang stattfindet und die Inseln als selbständige und konstante Gebilde, deren Neubildung von den Ausführungsgängen erfolgt, zu einer selbständigen Funktion befähigt sind. Damit will Weichselbaum die Inseltheorie befestigt haben. Ausser der Verminderung der Zahl der Inseln und Verkleinerung ihrer Volumen, sollen die Veränderungen in verschiedenartigen degenerativen Prozessen bestehen und in manchen Fällen auch in Blutungen in den Inseln, denen aber Weichselbaum eine unbedeutende Rolle zuschreibt. Weichselbaum behauptet, dass im Einklang mit dem Tierexperiment, wo bei geringer Ausdehnung der Pankreasextirpation die Glykosurie ausbleiben kann, auch bei menschlichem Diabetes die Veränderungen an den Inseln einen gewissen Grad erreichen müssen, um Diabetes hervorzurufen. Andererseits sieht Weichselbaum eine völlige Uebereinstimmung des anatomischen Befundes mit dem klinischen Bilde, indem der Schwere der drei anatomischen Hauptveränderungen (siehe unten) die verschiedenen klinischen Formen von Diabetes entsprechen. Die Besserung und Heilung der Krankheit, welche während des Decursus in manchen Fällen beobachtet

wird, sei durch kompensatorische Regenerationsvorgänge und Hypertrophie der Inseln zu erklären, wobei auch vollwertige Inseln gebildet werden. Der Regenerationsvorgang soll meistens doch ein beschränkt kompensatorischer sein, denn die neugebildeten Inseln sollen keine vollwertigen, sondern rudimentäre Gebilde bleiben. Die Regeneration soll auch aus den Ausführungsgängen erfolgen. Die bedeutendste der Veränderungen an den Inseln, diese, welche sich auf diejenigen Fälle von Diabetes bezieht, bei welchen von anderen Autoren keine Abweichungen von der Norm bemerkt wurden, bezeichnet Weichselbaum als hydropische Degeneration. Sie soll in Aufhellung und Verflüssigung (Vakuolisation) des Protoplasma der Inselepithelien, im Auftreten von lymphocytenähnlichen Zellen durch Verschmälerung der Protoplasma und der Kerne, in kleinzelliger Infiltration und Vermehrung des peri und intrainsulären Bindegewebes. Der Vorgang führt zur Verkleinerung und Untergang der Inselepithelien, also zur Atrophie der Insel. Der Prozess wird eingeleitet durch Auftreten von kleinen mit Eosin färbaren Körnchen, die für die genannte Degeneration besonders charakteristisch sein sollen, denn ein etwas der hydropischen Degeneration ähnliches Bild wurde von Weichselbaum in seinen Kontrolluntersuchungen bei anderen Krankheiten (Tuberculose) gesehen, doch die für die hydropische Degeneration so charakteristischen Körnchen wurden da vermisst. Die Atrophie, die Weichselbaum anfangs als selbständigen Vorgang aufgefasst hat, bei genauerer Untersuchung aber als Folge und Ausgang der hydropischen Degeneration, soll eine wichtige Bedeutung für das Erlöschen der Funktion der Inseln, die durch die hydropische Degeneration nur herabgesetzt ist,

haben. Diese Veränderung (sowie auch andere) sei nicht gleichmässig in der ganzen Drüse verteilt, worin nach Weichselbaum die Ursache liegt, weshalb sie von anderen Autoren übersehen wurde, was noch auf ungeeignete Fixierung zurückzuführen sei. Die Regenerationsvorgänge an den Inseln sollen bei dieser Veränderung nur rudimentäre Inseln liefern, die wieder einer Degeneration anheimfallen. Die hydropische Degeneration soll die häufigste (in 53% aller Fälle) Veränderung sein. Sie beziehe sich klinisch auf die schwerste Form der Krankheit, soll das jugendliche Alter betreffen und sei nie mit Arteriosklerose verbunden, soll also auch von dieser unabhängig sein. Hierzu rechnet Weichselbaum auch den „Diabète maigre“ und den „reinen Diabetes“ von Naunyn und alle diejenigen Diabetesfälle, wo die anatomischen Untersuchungen ein negatives Resultat ergaben. Aetiologie: hereditäre Momente, angeborene Schwäche und eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Insel. Die zweithäufigste Veränderung (in 43% der Fälle) soll die Sklerose und chronische, peri- und intransuläre Entzündung sein, die im Gegensatz zu der vorher beschriebenen Veränderung bei älteren Leuten (über 50 Jahre) und fast stets mit Arteriosklerose des Pankreas vergesellschaftet, vorkomme, so dass Weichselmann die letztere (mit wenigen Ausnahmen, wo andere Momente mitspielen, z. B. Verstopfung des ductus pancreaticus durch Konkrement in 2 Fällen und in 3 Fällen von Carcinom) als Ursache der Inselveränderung annimmt, indem die Gefässerkrankung eine chronische interstitielle peri- und intralobuläre Entzündung hervorrufe, die auf die Inseln übergreifen soll. Die peri- und intralobuläre Entzündung sei oft von einer Lipomatose begleitet, die manchmal nur Teilerscheinung einer Adi-

positas universalis sein soll. Unter dem Einfluss des gewucherten Bindegewebes, die das Wesen dieser Veränderung ausmache, werden die Inseln auseinandergedrängt, gespalten in mehrere Stücke und komprimiert, so dass ihre Epithelien eine Verkleinerung erleiden und als Resultat dieses Prozesses eine langsam sich entwickelnde Athrophie der Insel sein soll. Klinisch: hohes Alter, leichte Form des Diabetes, protrahierter Krankheitsverlauf, wenig Zucker. Hierher soll „der Diabète gras“, der „Lipogener Diabetes“ von Kisch, der Diabetes, der auf Stein und Carcinomverschluss des Ausführungsganges beruhe, auch der Diabetes bei chronischem Alkoholismus, Lebercirrhose und Herzfehler gehören. Bei der zweiten Form soll es zu ausreichenden hypertrophischen und Regenerationsprozessen kommen, womit sich die Besserung und Heilung erklären lässt; andererseits die transitorische nicht dauernde Besserung auf die Wirkung der Arteriosklerose zurückzuführen sei. Eine wenig häufige (in 28% der Fälle) soll die hyaline Degeneration sein. Diese sei eine wenig selbständige Form, da sie häufiger in Kombination mit der zweiten Form, manchmal auch mit der hydropischen Degeneration einhergehe. Bei dieser Veränderung soll das die Inselgefäße begleitende Bindegewebe ihre Spindelzellen verlieren, aufquellen und zu einer homogenen kern- und gefässlosen Masse verwandelt, und allmählich an Umfang zunehmend, auf die Inselzellbalken komprimierend wirken. Auch die hyaline Degeneration soll somit die Insel zur Veränderung und Untergang bringen. Die dritte Form soll ebenfalls bei älteren Individuen (über 50 Jahr) auftreten und auch stets von Sklerose der Arterien begleitet sein, so dass Weichselbaum auch hier einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Prozessen an-

nimmt; manchmal betrifft sie auch jüngere Personen zwischen 27 und 40 Jahren und dann ohne Arteriosklerose.

Allerdings soll bei der zweiten und dritten Form der Arteriosklerose eine wichtige Rolle zukommen, da diejenigen Noxen, die die Arteriosklerose hervorrufen, die Entstehung des Diabetes begünstigen.

Den Veränderungen der Drüsenparenchym und zwar der Atrophie versagt Weichselmann die entscheidende Rolle bei der Entstehung des Diabetes, da sie nicht konstant bei Diabetes vorkomme und in den schwersten Fällen von hydropischer Degeneration vermisst werde. Verhältnismässig wenig häufig soll sie in Fällen mit Verschluss des ductus pancreaticus und in Fällen von Pancreascarcinom beobachtet werden. Weichselbaum bemerkt, dass die Gewichtsabnahme selten auf Schwund des Parenchyms zurückzuführen sei; vielmehr kann die Atrophie und Verminderung der Zahl der Inseln zur Gewichtsabnahme der Drüse beitragen. Die fettige Degeneration, welche manche Autoren (Hansmann, Karakaschew,) als häufiges Vorkommen bei Diabetes hervorheben, soll nach Weichselbaum keine konstante Erscheinung bei dieser Krankheit sein. In anderen Veränderungen des Drüsenparenchyms, — dem Vorkommen besonderer Zellformen, Veränderungen der Ausführungsgänge, Fettnekrose und Regeneration von Drüsenparenchym findet Weichselmann auch nichts für Diabetes Charakteristisches und diese Momente sollen nach ihm in keinem ursächlichen Zusammenhange zu Diabetes stehen.

Zur Stütze seiner Anschauung hat Weichselbaum mehrere Kontrolluntersuchungen des Pankreas Nichtdiabetiker vorgenommen und bei keiner anderen Krankheit findet er die für den Diabetes charakteristischen Veränderungen an den Inseln. Er widerlegt die An-

nahme Reitmans, dass Tuberculose und Diabetes eine gemeinsame Ursache ihrer Entstehung haben können, die zu hyaliner Degeneration durch Amyloidablagerung führen, indem er die Identität der zwei Begriffe „amyloid“ und „hyalin“ bestreitet. Weichselbaum habe unter 73 Fällen von Tuberculose ohne Diabetes nur einmal hyaline Degeneration bemerkt, aber dabei eine ausgedehnte Neubildung von Inseln. Er habe in manchen dieser Fälle ein Bild ähnlich der hydropischen Degeneration gesehen, aber ohne die für diese Degeneration charakteristischen Körnchen. Eine ausgedehnte Atrophie des Drüsenparenchyms wurde von ihm in manchen Fällen von Nichtdiabetikern konstatiert, was gegen die aetiologische Bedeutung des Parenchyms für Diabetes sprechen soll.

Das gesamte Tatsachenmaterial der vielen Forscher, die das Problem der Zuckerkrankheit zu lösen suchten, spricht gegen die einheitliche pathogenetische Auffassung des Diabetes mellitus und beweist, dass der Diabetes keine nosologische Einheit, die lediglich durch Veränderung der Pankreasdrüse verursacht wird, ist.

Einen tieferen Einblick in den Zuckerstoffwechsel gewährt uns die Theorie von Falta, Eppinger und Rüdinger über die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion und ihre verschiedenartigen Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Wie diese Autoren angeben, sind diese Drüsen in zwei Gruppen zu teilen: in eine, die den (gesamten) Stoffwechsel fördert und eine sympathische Innervation besitzt und auch sympathische Fasern erregt, während die autonomen gleichzeitig von ihr gehemmt werden; im Gegensatz zu dieser steht die hemmende Gruppe, welche die autonomen Nerven erregt, die

sympathischen dagegen hemmt. Zur ersten sind Schilddrüse, Chromaffines System und Infundibularer Teil der Hypophyse, zu der zweiten das Pankreas und die Epithelkörperchen zu rechnen. Die Drüsen jeder Gruppe unterstützen ihre Wirkung untereinander und hemmen die der Autogonisten. Der Ausfall einer Drüse manifestiert sich in direkter Weise durch den Ausfall ihres spezifischen Sekretes oder auch in indirekter — durch Ausfall, je nachdem der fördernden oder hemmenden Wirkung auf die entfernten Drüsen. Die Wechselbeziehungen der Drüsen und ihr Einfluss auf den Stoffwechsel soll nach den genannten Autoren unter Vermittlung des Nervensystems erfolgen. Der Ausfall oder Ueberfunktion der einen soll durch den Ausfall bzw. Ueberfunktion der anderen in entsprechender Weise modifiziert werden. Durch diese Theorie lässt sich die verschiedenartige Beeinflussung des Stoffwechsels und die Korrelation dieser Drüsen zu einander erklären. Effekte, die bei der Ueberfunktion resp. Unterfunktion der Drüsen zum Ausdruck kommen, finden in ihr ihre Begründung.

Nach Extirpation der Thyreoidea ist eine Herabsetzung des Stoffwechsels ein Sinken des Grundumsatzes. Der Eiweissumsatz hungernder Tiere (Falta, Eppinger, Rüdinger), der Fettumsatz und auch der Salzstoffwechsel sind herabgesetzt (Falta). Bei experimentellen Hyperthyreoidismus ist der Einfluss auf den Stoffwechsel im Sinne der acceleratorischen Wirkung der Thyreoidea beobachtet worden, z. B. bei fortgesetzter Zufuhr von Schilddrüsenstoffen kommt es zur Erhöhung des Grundumsatzes, zum Eiweisszerfall, vermehrter N-Ausscheidung, also zur negativen N.Bilanz. Der Fettumsatz ist auch gesteigert. Der Gaswechsel ist auch erhöht. Man be-

obachtet eine besonders starke Abmagerung. Ein gesteigerter Stoffwechsel ist auch bei pathologischem Hyperthyreoidismus des Menschen — bei Morbus Basedovi (Magnus Levy, Salomon, Steyrer) im Gegensatz zum pathologischen Hypothyreoidismus bei Myxoedemkranken, bei welchen ein niedriger Gesamtumsatz konstatiert worden ist (Magnus Levy). Ueber den Einfluss des Adrelanins, als wirksame Substanz der Nebenniere, liegen Angaben von Falta, Eppinger und Rüdinger vor, die bei hungernden Tieren eine Steigerung des Eiweiss- und Fettumsatzes nachweisen konnten.

In Bezug auf die Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum Kohlenhydratstoffwechsel konnten Eppinger, Falta und Rüdinger beweisen, dass die Thyreoidea und das Chromaffine System die Assimilationsgrenze für Zucker herabsetzen, während Pankreas und Epithelkörperchen in entgegengesetztem Sinne wirken. Schon bei fortgesetzter Zufuhr von medikamentösen Dosen von Schilddrüsensekret ist sehr oft Glykosurie beobachtet worden, ja sogar ein echter Diabetes erzeugt worden (v. Noorden). (Allerdings ist v. Noorden der Meinung, dass in diesem Falle eine bereits vorhandene diabetische Anlage durch Schilddrüsen-Zufuhr verstärkt und manifest geworden ist). Bei pathologischer Hyperthyreosis des Menschen, bei Morbus Basedovi, ist die Assimilationsgrenze für Zucker, besonders, wie Eppinger angibt, bei sympathicotonischen, d. h. diesen, bei welchen der Morbus Basedovi mit gesteigerter Erregbarkeit des sympathicus einhergeht, herabgesetzt. Bei Hypothyreosis z. B. nach Extirpation der Thyreoidea soll die Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate gesteigert sein (Eppinger, Falta und Rüdinger), auch bei Myxoedemkranken ist das bestätigt worden.

(Hirschl, Knöpfelmacher, v. Noorden, Ewald). Eppinger, Falta und Rüdinger behaupten, dass die alleinige Thyreoideaextirpation nach Adrenalinzufuhr keine Glykosurie verursacht. Die Glykosurie komme dann zustande, wenn gleichzeitig die Epithelkörperchen, welche im entgegengesetzten Sinne (d. h. die Assimilationsgrenze für Zucker herabsetzend) wirken, mitentfernt seien.

Besonders bemerkenswert sind die Beziehungen der Nebennieren zum Kohlenhydratstoffwechsel. Die glykursorische Wirkung des wirksamen Prinzips der Nebenniere — des Adrenalins, wurde von Blum entdeckt und ist zur Zeit allgemein bekannt. Die Nebenniere darf als Organ, der schon physiologischsweise für die Blutzuckerregulation bestimmt ist, angesehen werden, da ihr inneres Sekret dauernd von den Nebennieren in das Blut abgegeben wird und im Blute normalerweise kreiselt (Mayer, Schur, Wiesel, Zuelzer). Es liegen Angaben vor, nach welchen beim Ausfall oder Abschwächung der Nebennierenfunktion, wie z. B. bei Nebennierenextirpation (Bierry, Porges, Falta, Rüdinger, Pollak), der Blutzuckergehalt beträchtlich sinkt und die Assimilationsgrenze für Zucker in die Höhe gegangen ist. Bei Hyperadrenalismus (der der Ueberfunktion der Nebennieren gleichwertig geschätzt ist und der z. B. nach Einverleibung von Adrenalin im Tierkörper erzeugt wird) geht die resultierende Glykosurie mit starker Hyperglykämie einher und die Assimilationsgrenze für Zucker ist stark herabgesetzt (Zuelzer, Pollak, Metzger). Die Quelle des vermehrten Blutzuckers ist in dem Leberglykogen anzunehmen, da nach Adrenalininjektion, Schwund des Leberglykogens konstatiert worden ist (Bierry, Doyen, Morel, Keref, Agadascha-

nianz) und bei Ausschaltung des Leberblutes aus der allgemeinen Zirkulation sinkt der Blutzucker schnell ab (Falta, Priestley). Es ist auch festgestellt worden, dass das Adrenalin nicht nur das Reserveglykogen zum Schwinden bringt und damit die Zuckerausscheidung erzeugt, sondern Zucker- resp. Glykogenbildung im weiten Masse anregt, da bei hungernden Tieren, welche glykogenfrei gemacht sind (durch Strychnin oder Arbeit) die wiederholte Adrenalinzufuhr noch eine Glykosurie und sogar eine Glykogenstapelung in der Leber herbeiführt (Pollak). Eppinger, Falta und Rüdinger haben gezeigt, dass auf der Höhe des Pankreasdiabetes, bei welchem die Leber ihres Glykogens befreit ist, durch Adrenalininjektion die Glykosurie gesteigert sein kann; das spricht auch dafür, dass das Adrenalin die Glykogenbildung anspornt. Schwarz und Porges konnten bei Nebennierenextirpation einen Glykogenschwund in der Leber nachweisen. Die Glykosurie dauert nur solange, bis im Blute Adrenalin vorhanden ist, denn das Adrenalin wirkt vermittels des sympathicus auf das Verteilen von Zucker im Blute (Ritzman).

Der Angriffspunkt des Adrenalins darf somit in die Peripherie verlegt werden und die Leber zum Ziel haben. Er beziehe sich auf jene sympathischen Fasern, deren zentrale Reizung den Zuckerstich bewirkt. Es ist experimentell die Analogie des Zuckerstichdiabetes mit der Adrenalinglykosurie bestätigt worden (Blum, Falta, Eppinger und Rüdinger), die zum Schlusse berechtigte, dass der Weg der Piqure von Splanchnicus geleitet durch das chromaffine System führe und dass durch Entladung von Adrenalin die Mobilisierung resp. Bildung von Zucker in der Leber bewirkt wird (Falta). Die Pi-

qûreglykosurie ist somit ein Wirkungseffekt der Leistung des chromaffinen Systems, denn nach Entfernung der Nebenniere die Piqûre wirkungslos bleibt (Mayer, Nisch i, Kahn) und die Piqûre auch eine erhöhte Adrenalinämie zur Folge hat (Schmidt). Bei pankreaslosen Hunden konnten Hedon und Kaufmann eine Steigerung der Hyperglykämie und Glykosurie sowohl nach Adrenalinzufuhr, wie nach dem Zuckerstich erzeugen, was auch für Analogie der beiden Prozesse spricht. Schiff und Kühne haben bei Fröschen die Leber extirpiert und den Zuckerstich wirkungslos gefunden. Bei Säugern, bei welchen diese Operation unausführbar ist, wurde von manchen Forschern (Bernard, Nisch i) die Leber von ihrem Glykogen entladen (durch Hunger, Strychnin, Abhetzung) und ist der Zuckerstich ebenfalls ohne Erfolg geblieben. Luchs i g und Seelig haben unmittelbar nach dem Zuckerstich die Leber glykogenfrei gefunden. Die Tatsache, dass bei der Piqûre und der Adrenalinglykosurie der mobilisierte Zucker aus der Leber stammt, dient zum weiteren Beweis der Analogie der beiden Prozesse.

Der Einfluss, den das Adrenalin und die Produkte der Schilddrüsentätigkeit auf den Stoffwechsel ausüben, ist der Ausdruck der mannigfachen Tätigkeit des sympathischen Nervensystems. Die fördernde Wirkung des Adrenalins beziehen Eppinger, Falta und Rüdinger auf die Steigerung des Erregungszustandes des sympathicus, der sich unter anderen besonders in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel manifestiert. Die Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels bei erhöhtem Sympathicotonus besteht in einer Steigerung des „Zuckertonus“ (Biedl), d. h. in einer Erhöhung des Blutzuckergehalts, da der Adrenalin die Mobilisierung und die Neubildung des Gly-

kogens bewirkt. Der Einfluss der Hyperthyreosis, der sich durch die acceleratorische Wirkung auf den Gesamtstoffwechsel und in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel — durch Herabsetzung der Toleranz für Zucker charakterisiert, ist auch ein Ausdruck der gesteigerten Erregbarkeit im Gebiete des sympathicus, die durch die Produkte der erhöhten Tätigkeit der Thyreoidea hervorgerufen wird. Der Einfluss der Hyperthyreosis auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist als Förderung der Funktion des chromaffinen Systems zu betrachten. (Eppinger, Falta, Rüdinger). Diese Annahme wird durch die Tatsache, dass manchmal bei Ueberfunktion der Thyreoidea ein erhöhter Gehalt des Blutes an Adrenalin beobachtet wird, gestützt. (Kraus, Friedenthal). Bei Ausfall der Thyreoidea ist der Erregungszustand des sympathicus herabgesetzt. Der Adrenalinreiz wirkt dann nicht mehr glykosurisch.

Das verschiedene Verhalten der Thyreoidea und der Epithelkörperchen dem Adrenalin gegenüber spricht für den Antagonismus dieser beiden Drüsen. Dass die Thyreoidea in Beziehung zur inneren Funktion des Pankreas steht, liegen Angaben vor, laut welchen die Extirpation der Thyreoidea funktionelle und histologische Merkmale einer Mehrleistung des Pankreas aufweist, und bei der Extirpation des Pankreas der umgekehrte Befund wahrzunehmen ist. (Licini, Bertelli, Falta, Lorand). Die Erhöhung des Minkowski'schen Quotienten, der bei Pankreasextirpation 2,8 beträgt, auf 3,5 bei gleichzeitiger Extirpation der Thyreoidea (Eppinger, Falta, Rüdinger) spricht auch für die gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Organe. Die Thyreoidea soll auf das Pankreas im Sinne eines Hormons von Baylis und Starling und zwar eines assimilatorischen Hormons, d.

h. solchen, der die Tätigkeit des Pankreas hemmt, wirken.

Zahlreiche Untersuchungen beweisen eine weitgehende gegenseitige Beeinflussung der Nebennieren und des Pankreas. M e r t e r, W a k e m a n n, V o s - b o u r g, R i s c h a r d haben durch Bepinselung der Pankreasdrüse mit Adrenalin eine Glykosurie resp. Hyperglykämie erzeugen können. Eppinger, Falta und Rüdinger geben an, dass auf der Höhe des experimentellen Pankreasdiabetes die glykosurische Wirkung des Adrenalins noch verstärkt wird. Diese Autoren führen diese Erscheinung darauf zurück, dass das Adrenalin nicht nur die Kohlenhydrate mobilisiert, sondern auch die Pankreasfunktion hemmt und somit in Beziehung zum Pankreas auch als assimilatorischer Hormon wirkt. Dasselbe trifft auch zu bei spontanem menschlichen Diabetes (F a l t a, N o b e l). Andere Forscher konnten die Steigerung der Glykosurie durch Adrenalin bei pankreaslosen Hunden und bei Diabetes des Menschen auch bestätigen (D o g e n, M o r e l, K o r e f). P i c k und G l a e s s n e r haben mit grossen Dosen von Adrenalin eine Hemmung der Pankreassekretion erzielt. Eppinger, Falta und Rüdinger haben mit Pilokarpin, der die autonomen Nerven fördernd reizt (das Pankreas soll nach diesen Autoren von autonomen Normen innerviert sein) eine Verhinderung der Adrenalinglykosurie erwiesen. (Nach P a v l o w führt der autonome Vagus sowohl hemmende, wie fördernde Fasern zum Pankreas, der sympathicus vorwiegend hemmende). Z u e l z e r gibt an, dass das Resultat der Pankreasextirpation ausbleibt, wenn gleichzeitig die Nebennieren extirpiert sind. Bei gleichzeitiger Applikation von Pankreassaft kann die glykosurische Wirkung des Adrenalins aufgehoben werden (Zuelzer). Zuelzer bezieht die

Resultate seiner Untersuchungen darauf zurück, dass das Pankreasdiabetes eigentlich ein positiver Adrenalin-diabetes ist.

Die Funktion des Pankreas besteht in Hemmung mancher Organe, die von sympathicus innerviert sind. Die hemmende Funktion des Pankreas will Lövi durch die Adrenalinmydriasis nachweisen. Eingeträufelt in den Bindehautsack in Lösungen von 1 : 1000 macht das Adrenalin bei Menschen in der Regel keine merkliche Mydriasis, ebensowenig beim Hund und der Katze. Ist aber der sympathische Apparat der Iris erregbarer oder weniger gehemmt, als normal, so ruft die Einträufelung von Adrenalin deutliche und starke Mydriasis hervor. Dies trifft z. B. zu in manchen Fällen von menschlichen Diabetes, bei pankreaslosem Hunde, in Fällen von Ueberfunktion der Thyreoidea bei Menschen (bei sympathicotonischen Basedov) u. s. w. Das Auftreten einer Adrenalinmydriasis bei pankreaslosem Hunde und in manchen Fällen des menschlichen Diabetes erklärt Lövy durch den Wegfall der Hemmungen, die normalerweise auf den sympathicus von Pankreas aus einwirken. Die hemmende Funktion des Pankreas ist auch durch die Entdeckung von Biedl in Gemeinschaft mit Offer nachgewiesen worden. Wenn diese Forscher bei Hunden den Chylus und Lymphstrom durch Unterbindung des Ductus thoracicus oder durch Ableitung nach aussen nach Anlegung einer Fistel ausschalteten, so schieden 66% bzw. 86% der Tiere dauernd Zucker aus. Die Tiere lebten Wochen bis Monate lang. Die Glykosurie bestand in Hunger und bei kohlenhydratfreier Kost fort. Biedl erklärt diesen Versuch dadurch, dass die Lymphe eine den Zuckerverbrauch regulierende Substanz mit sich führe, die von Pankreas herrührt. Es ist also mit der Ausschaltung

der Lymphe aus dem Kreislauf der hemmende Pankreashormon in Wegfall gekommen, was auch durch die in diesem Falle nachgewiesene Adrenalinmydriasis von Lövi Bestätigung findet. Biedl gibt weiter an, dass man mit der Lymphe eine Adrenalinglykosurie einschränken oder sogar hemmen kann. Die Lymphe soll auch den Hemmungsstoff der Zuckerbildung mit dem Lymphstrom in die Blutbahn mit sich tragen (Biedl).

Das Pankreashormon ist gegenwärtig als ein Dämpfer des zuckerbildenden Prozesses in der Leber angesehen worden. Nicht nur der Abbau des Reserveglykogens wird von ihm verhindert, sondern seine Tätigkeit bewirkt auch die Hemmung der Zuckerbildung aus anderweitigem Material. Das Pankreas soll für diese regulatorische, die Zuckerbildung dämpfende Funktion, die die Gegenfunktion des chromaffinen Systems ist, durch den autonomen Vagi in Tätigkeit versetzt werden (Falta). Die Zuckerbildung bei Ausfall der Pankreasfunktion ist aber beschränkt, da, wie erwähnt, das Adrenalin noch eine Steigerung der glykosurischen Folgen des Pankreasausfalles bewirkt. Die Tätigkeit beider, des Adrenalins und des Pankreashormons, beruht auf gegenseitige Hemmung. Möglicherweise wirkt das innere Pankreassekret auf diese Nervenendigungen in der Leber hemmend, welche von Adrenalin erregt werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen über die Wechselbeziehung der Blutdrüsen zu einander sowie über ihre Beziehung zum gesamten Stoffwechsel und im speziellen zum Kohlenhydratstoffwechsel erlauben die Schlussfolgerung, dass die Ursache des Diabetes nicht nur an das Pankreas geknüpft sein kann, wenn auch die Rolle des Pankreas nicht zu unterschätzen ist. Dass die normale Funktion des Kohlenhydrat-

stoffwechsels auch von normaler Funktion anderer Blutdrüsen abhängt, ist klar. Unter den Blutdrüsen stellen in dieser Beziehung Falta, Nischi, Eppinger und Rüdinger das Adrenalinsystem in Vordergrund wegen seiner wichtigen Funktion, Zucker zu mobilisieren. Die Hemmungen, welche das Pankreas allein bei der experimentellen Adrenalinglykosurie entgegenstellt, sind nicht ausreichend, um die hemmende Wirkung zur Geltung zu bringen. Nur wenn sich das Pankreas in Ueberregung befindet (z. B. bei Schilddrüsenextirpation oder bei Einwirkung von Pilokarpin, eines die Nervenendungen des autonomen Systems erregenden Giftes, der somit die innere Pankreassekretion anregt), reicht seine hemmende Kraft aus, um die Glykosurie zu verhindern. Dass auch der Thyreoidea eine nicht unerhebliche Rolle zukommt, sollen wohl die in der Literatur (Hannemann, Bettmann, Gravitz, Falta) angegebenen zahlreichen Fälle von gleichzeitigem Bestehen des Morbus Basedovi und des Diabetes auch einen Beweis dafür liefern. Die Rolle des Herrschers kommt aber dem Nervensystem zu, als wichtigem diabetogenen Organe (Falta), der die Beziehungen der Drüsen zu einander regelt. Es sind mehrfach Verletzungen, Reizungen, Erkrankungen im Gebiete des Zentralen und peripheren, besonders des vegetativen Nervensystems als verantwortlich für Diabetes beschrieben worden. Histologische Veränderungen im Sympathicus-Gebiete bei Diabetes sind vielfach beobachtet worden. Dass nervöse Ursachen in Beziehung zum Diabetes stehen, dafür spricht der oft beobachtete psychogene Ausbruch oder psychogene Verschlimmerung der Zuckerkrankheit. Jedem von den erwähnten Organen kann man wohl somit die Rolle des Regulationsmechanismus im Kohlenhydratstoffwechsel zuschreiben.

Aber schon die Lehre über die Glykogenie der Leber spricht dafür, dass die diabetische Störung ohne Beteiligung des Pankreas einsetzen kann. Ehrmann und Wolf schreiben die Ursache aller Hyperglykämien und Glykosurien dem gestörten Neurochemismus für den Auf- und Abbau des Glykogens in der Leber und Muskel zu, die Störung kann aber von verschiedener Ursache abhängig, nicht nur pankreatogener Natur sein. Die von Chauveau und Kaufmann gefundenen engen Beziehungen zwischen Leber, Nervensystem und Pankreas lehren, dass die Störung in der inneren Pankreassekretion auch durch Veränderungen ausserhalb dieser Drüse hervorgerufen werden kann. Die Literatur liefert zahlreiche Beispiele eines fast vollkommenen Zugrundegehens des Pankreas ohne jegliche diabetische Symptome (Bard, Pick u. a.). Wenn nur dem Pankreas die entscheidende Rolle zukäme, so dürfte in diesen Fällen unbedingt Diabetes entstehen. Der Erfolg der kausalen Therapie in manchen Fällen gibt uns einen weiteren Anhaltspunkt für die apankreatische Genese des Diabetes. So berichtet Funck über einen Fall von seit $4\frac{1}{2}$ Jahren bestehenden Diabetes, der bei gleichzeitig bestehender Gastritis chronica mit einer die Grundkrankheit (Gastritis chron.) besonders berücksichtigenden Diät von Diabetes dauernd geheilt war. Funck hat insgesamt solche sechs Fälle beschrieben, wo Diabetes mit Erkrankung des Magendarmkanals verbunden war und durch eine gegen diese Erkrankung gerichtete, zum grossen Teil diätetische und die Glykosurie an und für sich nicht berücksichtigende Therapie geheilt wurde.

Es können also nicht nur die zum Kohlenhydratstoffwechsel in direkter Beziehung stehenden Organe, sowie ihre Wechselbeziehungen untereinander an der

diabetischen Störung schuld sein. Diese Organe können durch Erkrankung eines, der in keiner direkten Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel steht, eine Störung erfahren und so zum Diabetes führen.

Zweifellos stellt das Pankreasdiabetes nur eine Form des Diabetes überhaupt dar und es bestehen zwischen beiden Formen — dem Diabetes des pankreaslosen Hundes und dem genuinen menschlichen Diabetes — beträchtliche Unterschiede. Beim pankreaslosen Hunde auf der Höhe der Stoffwechselstörung steht der Eiweissumsatz in gesetzmässiger Beziehung zur Zuckerausscheidung, gleichgültig, ob die Tiere hungern oder mit Fleisch oder Eiweiss gefüttert werden. Es steigt und fällt beim Hunde der Zucker mit dem N des Harnes (Mering und Minkowski). Die Beziehung zwischen dem Eiweissumsatz und Zuckerausscheidung ist, wie schon erwähnt, durch das Minkowskische Quotient gegeben $D : N = 2,8 : 1$, der den Umfang des Eiweisses angibt, aus welchem Zucker gebildet wird und damit des Eiweisses, das unverbrannt, also unausgenutzt den Organismus verlässt. Bei dem genuinen Diabetes des Menschen kann man keinen strengen Parallelismus im Verhältnis der D- und N-Ausscheidung nachweisen. Der Quotient $D : N$ ist höher und kann durch viele Wochen den Wert viel höher als 3 erreichen, also wird der Zucker noch schlechter als bei pankreaslosem Hunde ausgenutzt. Bei pankreaslosem Hunde auf der Höhe des Prozesses tritt, wie Falta, Grote und Staehelin nachgewiesen haben, eine beträchtliche Steigerung des Hungereiweissumsatzes um das 3—4½fache ein. Obwohl bei menschlichem Diabetes noch mehr Zucker aus der Verbrennung ausfällt als bei dem pankreaslosem Hunde, fehlt die Steigerung des Eiweissumsatzes sowohl im Hunger, wie bei calorienarmer Fleischkost (Falta).

Die Grösse der Zuckerbildung aus Fett ist bei pankreaslosem Hunde minimal; bei menschlichem Diabetes kann die Fettzufuhr die Zuckerausscheidung bedeutend beeinflussen. In manchen Fällen von menschlichem Diabetes erreicht der Quotient $D : N$ so hohe Werte, die nicht mehr gestatten, die Grösse der Zuckerausscheidung von dem Eiweiss- und Kohlenhydratumsatz herzuleiten (Falta), sondern seine Quelle soll der Zucker im Fett haben, die „fakultative Zuckerbildung aus Fett“ von v. Noorden.

Brugsch gibt ein sehr bemerkenswertes Unterschiedsmerkmal — die Azidosis. Das Auftreten von Azetonkörpern im Organismus beruht bekanntlich auf Mangel der Kohlenhydrate im Umsatz. Physiologischerweise trifft das im Hunger und bei kohlenhydratfreier Kost zu. Die physiologische Azidosis ist bei Menschen, wie Brugsch angibt, eine sehr beschränkte. Bei Diabetes fallen aus dem Umsatz aus nicht nur die Nahrungskohlenhydrate, sondern auch diejenigen, welche aus dem Eiweiss abgespalten werden. Die Azidosis bei pankreaslosem Hunde, wie Brugsch angibt, kann gänzlich fehlen oder sie ist minimal, sie entspricht dann der physiologischen Azidosis des Menschen bei kohlenhydratfreier Kost oder im Hunger. Bei dem schweren menschlichen Diabetes (der allein nur mit dem Diabetes des pankreaslosen Hundes verglichen werden kann) erreicht die Azidosis beträchtliche Grade. Sie ist dann, wie Brugsch meint, eine pathologische. Das Auftreten von enormen Mengen von Azidokörpern, welche den schweren Fällen des menschlichen Diabetes eigen ist, könnte man vielleicht zu denjenigen Fällen des menschlichen Diabetes in Beziehung stellen, bei welchen die Zuckerbildung aus Fett im Vordergrund steht, da die Hungerazidosis nach Brugsch auch von Fett (Körperfett)

entstehen soll. Wie Brugsch weiter hervorhebt, geht der Hund an hochgradiger Inanition zugrunde, der Mensch stirbt infolge der starken Azidosis an Coma diabeticum. Dass das Coma diabeticum eine Säurevergiftung darstellt, hat Magnus-Levy auch nachgewiesen. Der Pankreasdiabetes ist somit nach Brugsch nur eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, eine reine Glykosurie.

Es ist auch nicht auszuschliessen, dass die Pankreasveränderungen nicht die Ursache, sondern die Folge der diabetischen Störung sein können.

Schliesslich kann man bei dem genuinen menschlichen Diabetes ein vollkommenes Fehlen des inneren Sekretes des Pankreas nicht annehmen.

Alle diese Tatsachen liefern den Beweis, dass der menschliche Diabetes viel komplizierterer Natur ist, dem der Pankreasdiabetes des Hundes nicht gleichwertig sein kann.

Zur Diagnostik des Pankreasdiabetes ist nicht nur die diabetische Störung und ihr führendes Symptom — die Glykosurie — massgebend, denn diese Störung kann an anderweitige Momente geknüpft sein, obwohl die Glykosurie ein wertvolles Symptom einer Pankreaserkrankung darstellt. Der Diabetes kann nur dann als pankreatogener diagnostiziert werden, wenn gleichzeitig mit der diabetischen Störung noch andere Symptome die Pankreaserkrankung verraten.

Die Erkrankung der Pankreasdrüse zu diagnostizieren ist eine schwierige Aufgabe. „Man muss überhaupt an eine Pankreaserkrankung denken“, sagt Glaessner. Die tiefliegende Drüse steht schon anatomisch in ungünstigen Verhältnissen, so dass ihre Erkrankung mit derjenigen eines anderen, ihr anliegenden Organes vorgetäuscht werden kann; besonders der dicht dem Pankreaskopfe anliegende

Ductus choledochus kann bei Erkrankungen der Drüse komprimiert werden und damit Erscheinungen von seiten der Leber und Gallenwege vortäuschen. Die pathognostischen Symptome der Pankreaserkrankung wurden von mehreren Autoren geschildert. (Oser, Hirschfeld, Müller, Brugsch, v. Noorden, Glaessner.)

Eine Pankreaskrankheit sollen folgende Symptome charakterisieren: Schmerzen, die dauernd oder acut (kolikartig) auftreten (Oser, Hirschfeld). Die dauernden Schmerzen sollen sympathicotonischer Natur, hervorgerufen durch Druck oder Entzündung des Plexus solaris, sein. Die kolikartigen Schmerzen an sich sind für die Pankreaserkrankung nicht zu verwerten, da sie gelegentlich mit Schmerzen, die bei Gallensteinkoliken (Oser, Hirschfeld, Glaessner) oder bei Angina pectoris, Magenleiden, auftreten, verwechselt werden können. Der Nachweis eines palpablen Tumors soll bei Pankreatitis indurativa (Oser, Glaessner) und bei Neoplasmen (Glaessner) möglich sein. Icterus, als Folge der anatomischen Lage des Ductus Choledochus, der nach Zuckerkanal etwa einen halben Zentimeter im Pankreaskopfe verläuft, soll auch als Symptom der Pankreaserkrankung, die besonders im Kopfe lokalisiert ist, angesehen werden. Nicht nur die Compression, sondern auch Miterkrankung des Ductus choledochus durch Continuität kann auch Icterus hervorrufen (Glaessner), weiter Circulationsstörungen (Hirschfeld), Salivatio, Erbrechen, Diarrhoe, Abmagerung. Blutige Stühle bei acuter Pankreatitis, bei Pankreasnekrose, (Glaessner), bei Carcinom und Cysten (Oser). Das Cardinalsymptom der Pankreaserkrankung manifestiert sich durch Ausfall seiner verdauenden und Resorptionsfunktion. Nach Pavlow wird die äussere Pankreassekretion durch HCl

des Magensaftes angeregt. Dieser Meinung schliessen sich auch Glaessner, Popielski, Lipage, Wertheim an und deuten den Vorgang als einen lokalen Reflex, der von der Duodenalschleimhaut ausgeht. Dagegen nahmen Baylis und Starling eine durch Hormonwirkung vermittelte Korrelation der Funktionen der Darmschleimhaut und der des Pankreas an; das in der Darmschleimhaut sich bildende Sekretin soll als Hormon auf dem Blutwege in das Pankreas gelangen und die Sekretion des Pankreas anregen.

In Bezug auf die funktionelle Pankreasdiagnostik liegen mehrere Angaben vor:

De Domonicis betrachtete, wie schon erwähnt, die von ihm nach Pankreasexstirpation festgestellten und, seiner Meinung nach, durch Ausfall der Pankreassekretion bedingten Resorptionsstörungen als Ursache des Diabetes. Oser und Hirschfeld vertraten die Meinung, dass eine Resorptionsstörung auf eine direkte Erkrankung des Pankreas hinweist. Die Fettstühle sollen nach diesen Autoren pathognomonisch für Pankreaserkrankung sein. Eine Anzahl von Autoren nehmen die herabgesetzte Fettspealtung bei normaler oder annähernd normaler Fettresorption bei Pankreaserkrankung an (v. Noorden, Müller). Andere vertreten die entgegengesetzte Meinung — vielmehr die Fettresorption leidet (Abelman, Deucher, Brugsch, Lombroso). Brugsch hat im Jahre 1905 auf Grund der Untersuchungen der Stühle und lediglich verschlechterten Fettresorptionskonstatierung bei normaler Fettspealtung und bei Abwesenheit von Erscheinungen von seiten anderer Organe eine Pankreaserkrankung diagnostiziert, die bei der Operation bestätigt wurde. Brugsch ist in seinen späteren Untersuchungen und auf Grund der Literaturangaben zu folgenden Resultaten gekommen:

Es folgt bei einem (experimentellen) alleinigen Abschluss des Pankreassaftes vom Darm an und für sich keine Störung in der Lipolyse und Proteolyse und keine oder eine unbedeutende Störung in der Resorption. Bis zu gewissem Grade treten andere Momente für den Pankreassaft kompensatorisch ein. (Für den Eiweiss verdauenden Trypsin kommt vikarierend das Erepsin in Betracht (Connheim, Brugsch, Frank, Schittenhelm). Glaessner und Stauber haben die Wirkung des eiweissspaltenden Colifermentes nachgewiesen. Für die Fettverdauung kommt die Galle und der Darmsaft kompensatorisch an.) Die Resultate sind nach Brugsch verschieden in Bezug auf die Resorption, wenn es sich um Totalextirpation der Drüse handelt, oder nur ein Teil der Drüse gelitten hat. In ersterem Falle besteht eine erhebliche Störung der Resorption, in letzterem nur eine beschränkte. Die experimentellen Ergebnisse stimmen nach diesem Forscher mit den klinischen überein, da er in eigenen Beobachtungen und nach Angaben anderer Autoren bei Abschluss des Pankreassaftes (Konkrement oder Kompression der Ausführungsgänge) nur geringe Resorptionsstörungen, bei totaler Zerstörung (Neubildung, degenerative Prozesse, Atrophie) eine bedeutende Resorptionsstörung konstatierte.

Die erheblichen Resorptionsstörungen, welche Abelman und Lombroso bei Totalexstirpation des Pankreas beobachteten, werden von mehreren Autoren als Fehlen der Fernwirkung des Pankreas auf die Darmwand betrachtet (Abelman, Pflüger, Flechsender, Lombroso, Zuntz, Mayer). Brugsch und Pletnew deuten die Störung der Verdauung nicht allein durch das Fehlen des

Pankreassaftes im Darm, vielmehr bewirkt das Fehlen des Pankreas durch Ausfall der Fernwirkung (auf nervösem Wege oder durch Hormonwirkung) eine weitgehende Störung in der gesamten Leistungsfähigkeit der oben und unten gelegenen Teile des Verdauungstractus, die dadurch zu Verdauungsstörung führt. Nach Baylis und Starling soll die Darmsaftabsonderung von dem Reiz des Pankreassaftes abhängig sein. Während manche Autoren (Flechsecker) den Ausfall der Fernwirkung nur bei acuter Pankreasstörung annehmen, bei langsam sich entwickelnder Atrophie keine Resorptionsstörungen zu sehen glauben, ist von Brugsch eine Uebereinstimmung der Folgen beider Prozesse konstatiert worden. Im Gegensatz zu Fr. Müller, der die Hauptrolle der Fettresorption der Galle zuschreibt, stellt Brugsch das Pankreas in den Vordergrund dieser Funktion. Er weist nach, dass bei reinen Pankreaskrankheiten der Fettverlust ein viel höherer ist (50%—68%) als bei alleinigem Abschluss der Galle (45%) vom Darm und bedeutend höher ist, als bei Störung der Darmtätigkeit. Geringe Störungen der Fettresorption sollen dann auf Pankreaserkrankungen bezogen werden, wenn Erscheinungen von seiten der Leber und Darmstörungen (Beschleunigung der Peristaltik, Dünndarmkatarrh) auszuschliessen sind. Die mangelhafte Fettsplaltung soll nach Brugsch nur einen auxillären diagnostischen Wert bei vorhandener erheblicher Fettresorption haben.

Die Fettstühle (Steatorrhoe) sind, wie die Meinungen übereinstimmen, vielleicht das am meisten charakteristische aller Ausfallerscheinungen bei Pankreaserkrankungen. Sie unterscheiden sich schon dem Aussehen nach von den Fettstühlen des Darmkranken oder Icterischen. Die Darmfettstühle ähneln dem Milchstuhl der Säuglinge (Glaessner); bei Icterischen

sind ton- oder lehmfarbene Stühle, die weder Gallenfarbstoff, noch Urobilin enthalten (Oser, Brugsch, Glaessner). Die Stühle der Pankreaskranken sind weniger grau, sondern grau-braun, rötlich-braun (Glaessner) infolge des Vorhandenseins von Gallenfarbstoffen. Niedrige Seifenzahl (Falta, Brugsch) (im Gegensatz zum Ausfall der Galle, wo ein Vorwiegen der Seifenzahl konstatiert wurde) und Vorwiegen der Neutralfette und freien Fettsäuren spricht auch für Pankreaserkrankung. (Niedrige Seifenzahl beweist das Fehlen von Alkali der normalerweise mit dem Pankreassaft in den Darm gelangt.) Die hellen opalen Stühle der Pankreaskranken sind ungemein häufig und copiös, dickbreiig (Butterstühle von Salomon), salbig, was auf die Resorptionsstörung vor allem hinweist (Oser, Brugsch, Falta).

Die Azotorrhoe — abnormer N-Gehalt des Kotes, der sich praktisch durch Auftreten von unverdauten Eiweissresten und quergestreiften Muskelfasern zu erkennen gibt (dabei aber kein Bindegewebe, dessen Auflösung bekanntlich im Magen erfolgt), soll auch ein Symptom der Pankreaskrankheit darstellen. Wenn bei fehlendem Icterus mit mangelhafter Fettverdauung sich Azotorrhoe kombiniert, darf man Verdacht auf Pankreaserkrankung nehmen (Oser). Brugsch schreibt der Azotorrhoe (bei reinen Pankreaskrankheiten 20 bis 25%) eine bedeutende, aber im Vergleich zur Steatorrhoe, geringere Rolle in der Reihe der Symptome zu. Glaessner hält das Auftreten von Azotorrhoe nicht pathognomonisch für Pankreaskrankheiten.

Das Auftreten von Resorptionsstörungen hängt nicht nur, wie Brugsch nachweist, von der Grösse des Drüseneffektes, sondern auch von der Art der Erkrankung ab. Z. B. bei Exstirpation $\frac{1}{3}$ der Drüse beim Hunde treten keine Resorptionsstörungen auf,

bei Pankreascarcinom, die $\frac{1}{3}$ der Drüse zerstört hat, tritt augenscheinlich eine Beeinträchtigung der Funktion der ganzen Drüse, da schwere Resorptionsstörungen auftreten. Auch nicht zu sehr ausgedehnte Cysten sollen nach diesem Forscher keine Störungen der Resorption bewirken, wohl aber Abscesse.

Das Fehlen des spezifischen Pankreasfermenten, des Trypsins, bei Vorhandensein des Erepsins, ist entscheidend für den Abschluss des Pankreassaftes vom Darm.

Da das Pankreas ein wichtiger Regulationsmechanismus in intermediärem Stoffwechsel ist, aber auch einer die Gesamtverdauung regulierender Faktor, so müssen die Symptome der Störung des Zuckerstoffwechsels und das wichtige Symptom der funktionellen Insuffizienz des Pankreas — die Verdauungsstörung, zusammentreffen, um einen pankreatogenen Diabetes zu diagnostizieren.

Zur Frage des Pankreasdiabetes möchte ich die Beschreibung eines Falles beitragen, der in der II. Medizinischen Klinik der Berliner Charité beobachtet wurde und mir von Professor Th. Brugsch gütigst überlassen wurde.

E. Ch., 67jähriger Kaufmann.

Anamnese: keine hereditäre Belastung. Eine Schwester starb mit 42 Jahren an Diabetes.

Aeussere Verhältnisse: Patient ist Kaufmann, doch seit 7 Jahren nicht mehr tätig; stets gutes soziales Auskommen. Seit 20 Jahren verheiratet. Frau hat 11 Partus durchgemacht. 8 Kinder am Leben und gesund.

Ausser Masern keine Erkrankungen.

Seit dem Ende des V. Dezenniums starker Durst, der nur vorübergehend wich, und zwar nach Milchkuren. Im Dezember 1904 heftige Gemütsbewegungen

mit einem Anfall von nervöser Sehstörung und Gedächtnisschwäche. Ein Arzt konstatierte 5% Saccharum, deswegen jedes Jahr von 1904—1908 eine Karlsbader Kur. Im Jahre 1904 diagnostiziert N o t h n a g e l ein Gallenleiden (Schmerzattacken in der Lebergegend). Im Jahre 1909 erneuerte der Patient die Karlsbader Kur.

Im Sommer 1909 bis Ostern 1910 zunehmende Schwäche, Ermüdbarkeit und Abmagerung um 21 Kilogramm. Seit Ostern 1910 täglich: 10—15 breiige feste Stühle.

Im Sommer (September 1910) wieder Karlsbader Kur: die Stühle wurden nicht weniger, Zucker indessen im Schwinden begriffen. Auch in Karlsbad Gewichtsabnahme innerhalb weniger Wochen um 1 bis 2 Kilo.

Jetzige Klagen: Häufige und reichliche breiige Stühle. Appetit gut. Schmerzempfindungen in der rechten Leibes-Gegend.

Kein Abusus Spirituos. Cigaretten 15—40 pro Tag

Status: Starke Reduktion des Körperfettes und der Muskulatur.

Urinmenge mässig (1000—1500 ccm) Saccharum (Dextrose) 0,4—1% bei kohlenhydratreicher Diät (100—200 gr Kohlenhydrate).

Stuhl kopiös; hell, opal, salbenkonsistent, eiweissfäulnisstinkend; Reaktion sauer (durch Fettsäuren), reichlich Gallenfarbstoff enthaltend (Sublimatprobe nach Schmidt).

Makroskopisch Stuhl homogen; pro Tag 2—12 Stühle, Gewicht der Tagesmenge 2—4 Pfund.

Mikroskopisch reichlich verdaute und unverdaute Muskelfasern, ohne Kerne. Viel Fetttropfen, verhältnismässig weniger Fettsäuren und Seifennadeln. Keine jodfarbenen Stärkekörner.

Im neutralen Stuhlextrakt 1:10 lässt sich kein Trypsin mit der Fuldsehen Caseinprobe nachweisen.

20.—21. Oktober.

Ausnutzungsversuch

2 Tage lang in 2 Liter Milch = 80 gr Fett

100 gr Butter = 90 „ Fett

200 gr Weissbrod —

in Sa. 170 gr Fett

$\times 2 = 340$ gr Fett

Wiederausgeschieden 350 gr) 7 Pfd. Stuhl (frisch)
mit 12,0% Trockengehalt, davon 160 gr Fett, dieses
ist zu ca. $\frac{1}{3}$ in Fettsäuren und Seifen gespalten.

Magenmotilität (durch Probefrühstück und Probemahlzeit) normal.

P. F. $\frac{3}{4}$ Stunden später: ca. 50 Mageninhalt
davon $\frac{2}{3}$ Saft: Chymus gut verdaut.
 $\frac{1}{3}$ Chymus

Gesamtacidität 50. Freie HCl = Congo.

Diagnose: Pankreatogener Diabetes seit vielen Jahren.

Wir stellen in diesem Falle die Diagnose: Pankreatogener Diabetes, da laut dem oben Gesagten ausser den diabetischen Symptomen (Glykosurie, Polydipsie, Abmagerung, psychogener Ausbruch der Krankheit, nervöse Erscheinungen u. s. w.), die noch keine ausschliessliche Attribute des pankreatogenen Diabetes sind, noch Symptome der Pankreas-erkrankung sich finden: Ausfallssymptome, die als Verdauungs- und Resorptionsstörung zur Geltung kommen. Die häufigen (10—15 täglich), reichlichen, hellen, opaken, breiigen, festen Fettstühle, die unverdauten Muskelfasern. Wenig Seifen und viel Fetttröpfchen (Neutralfett). Kein Trypsin. Achylie des Pan-

kreas; ob funktionell oder mechanisch fraglich. Gegen letzteres spricht die Durchgängigkeit des Choledochus. Im Urin kein Urobilinogen, kein Gallenfarbstoff. Für das Funktionelle spricht der langsam zunehmende Verlauf.

Ob Carcinoma pancreatis oder Pankreascirrhose ist mit Wahrscheinlichkeit zu entscheiden. Der langsame (schon seit vielen Jahren) pankreatogene, durch die Diät kaum zu beeinflussende Diabetes spricht für letzteres. Das Carcinom macht, da es, besonders oft im Pankreas Kopfe lokalisiert ist, meist Erscheinungen von seiten der Leber, die hier vermisst werden; andererseits ist das Pankreascarcinom seltener mit Diabetes verbunden, als die Pankreascirrhose. Die Gewichtszunahme während der Behandlung spricht auch gegen das Carcinom. Der weitere von Brugsch beobachtete Verlauf des Falles spricht im übrigen mit Sicherheit für die Diagnose Pankreascirrhose, da der Patient nach zwei Jahren noch ohne Herabsetzung seines Körpergewichts das gleiche Symptomenbild aufweist.

An dieser Stelle erlaube ich mir Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch für die Ueberlassung des Themas und des Falles meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Biedl: Innere Sekretion.
2. Brugsch und König: Beitrag zur Kenntnis der Pankreasentzündungen. B. K. W. 1905.
3. Brugsch: Experimentelle Beiträge zur funktionellen Darmdiagnostik.
Z. f. exp. Path. und Therapie 6. 1909.
4. — Der Einfluss des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung.
5. Brugsch und Bamberg: Azidosis bei Pankreasdiabetes.
6. Brugsch: Pankreasdiabetes. Encyklopädische Jahrbücher der gesamten Heilkunde. Neue Folge 7. Band.
7. Ehrmann: Stoffwechsel und Stuhlentleerung an einem Fall von chronischer Pankreatitis. Z. f. kl. M. B. 60.
8. Ehrmann und Wolf: Theorien und Untersuchungen über die innere Sekretion des Pankreas. XXVII. Kongress f. innere Medizin Wiesbaden 1910.
9. Falta: Therapie des Diabetes mellitus. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. II.
10. — Gesetze der Zuckerausscheidung bei Diabetes mellitus Z. f. kl. M. 1908.
11. — Bedeutung der Blutdrüsen in der Pathogenese des Diabetes mellitus.
12. — Ueber die Fettstühle bei Morbus Basedovi. Kongress f. innere Medizin Wiesbaden 1910.
13. Funck: Beiträge zur Kausaltherapie bei Glykosurie und Diabetes, Münch. Med. Woch. 1910.
14. Glaessner und Pick: Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung von Pankreas und Nebennieren. Z. f. exp. Path. u. Therapie 6. 1909.
15. Glaessner: Allgemeine Diagnose der Pankreaserkrankungen. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Bd. 6.

16. Hirschfeld: Ueber Pankreaserkrankungen während des Diabetes. Berl. kl. Woch. 1905.
 17. Hesse und Mohr: Ueber Glykosurie und Glykämie des pankreaslosen Hundes.
Z. f. exp. Path. und Therapie Bd. VI 1909.
 18. Kraus: Diabetes mellitus. Mehrings Lehrbuch der inneren Medizin.
 19. Kraus und Friedenthal: Ueber die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. B. K. W. 1900.
 20. Licini: Der Einfluss der Exstirpation des Pankreas auf die Schilddrüse. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.
 21. Lombrose: Kann das nicht im Darm secernierende Pankreas auf d. Nährstoffreaktion einwirken. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmathologie.
 22. v. Noorden: Die Zuckerkrankheit. 1910.
 23. Oser: Erkrankungen des Pankreas. Nothnagels Handbuch der allgemeinen und speziellen Pathologie 17 Wien 1899.
 24. Ritzmann: Ueber d. Mechanismus d. Adrenalinglykosurie M. U. W. 1909.
 25. Weichselbaum: Ueber die Veränderungen des Pankreas bei Diabetés mellitus. Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. März 1910.
-

Lebenslauf.

Ich, Anna Mendelsburg, am 27. Mai 1877 zu Warschau geboren, mosaischer Konfession, besuchte das Mädchen-gymnasium zu Warschau und hierauf in Lodz, das ich im Jahre 1895 absolvierte. Seit dem Jahre 1907 studiere ich Medizin an der Universität Bern, Zürich und zuletzt Berlin. Dasselbst habe ich im März 1912 das Examen Rigorosum bestanden.
